

СИНТЕЗ АЛКАЛОИДОВ ИЗОХИНОЛИНОВОГО РЯДА

© Шкляев Юрий Владимирович

Лаборатория синтеза активных реагентов. Институт технической химии УрО РАН.
Ул. Ленина, 13. г. Пермь 614990. Россия. Тел.: (3422) 124-434, fax (3422) 126-237. E-mail: cheminst@mpm.ru

Ключевые слова: алкалоиды, синтез, биологическая активность.

Резюме

Алкалоиды изохинолинового ряда представляют собой один из обширнейших классов природных продуктов, уступающих по распространенности только индольным алкалоидам [1, 2]. Интересно, что высокая биологическая активность, присущая производным изохинолина, проявляется практически для всех вариантов аннелированного пиридинового кольца – ароматические изохинолины (например, ааптамин, эллиптицин, бензо[с]фенантридины), дигидроизохинолины (но-шпа) и тетрагидроизохинолины (леморан) нашли широкое применение в медицинской и исследовательской практике.

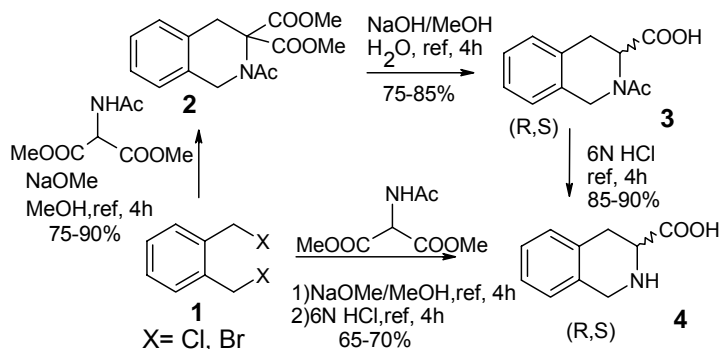
В общем следует заметить, что работы в области химии изохинолиновых алкалоидов и, шире, в области химии изохинолина и родственных систем, в основном сводятся к трансформации готового гетероциклического кольца в необходимом направлении, тогда как синтезу собственно исходного изохинолина уделяется гораздо меньше внимания. Несмотря на это, работы по синтезу алкалоидов реакциями замыкания, условно говоря, пиридинового кольца, особенно в случае полного синтеза алкалоидов, довольно не редки и составляют более 60% всех работ по синтезу изохинолинов.

В обзоре по возможности не затронут синтез алкалоидов по реакции Бишлера-Напиральского из различных фенэтиламидов, которые подробно рассмотрены в недавнем обзоре Бентли [3].

Обзор

1. Синтез ахиральных алкалоидов.

Классические методы синтеза – реакции Пикте-Шпенглера, Померанца-Фрича и Бишлера-Напиральского сейчас почти не используются для синтеза ахиральных изохинолинов. Из новых методов, вошедших в практику сравнительно недавно, нужно упомянуть синтез 3-карбокситетрагидроизохинолина (ТИК) (**4**) [4] исходя из орто-галогенметильных производных бензола **1** напрямую или через стадии получения эфира **2** и кислоты **3**.



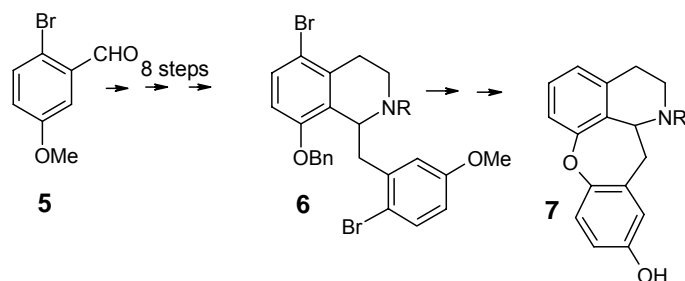
Дальнейшая обработка (-)-ментолом в присутствии TsOH, нагревание, нейтрализация и колоночная хроматография приводят к соответствующим эфирам с выходом 75-91%, которые легко перевести в свободные (*R*) или (*S*) кислоты с выходом 90-100%. Важность этой методики не только в возможности синтеза хиральных изохинолинов, но и в вовлечении в реакцию неактивированного бензольного ядра, т.к. реакция Пикте-Шпенглера в своем классическом варианте требует донорных заместителей в ароматической части исходного амина.

Классические методы были использованы для получения ряда тетрациклических изохинолинов **7** [5], родственных алкалоидам куларидину и келтизину. Так, альдегид **5** превращали в бензил-ТИК (**6**), снимали бензильную защиту параллельно с удалением атома брома и внутримолекулярным замещением получали соединение **7**. Обращает на себя внимание использование легко удаляемого атома брома в альдегиде **5** и бензил-ТИК (**6**) как защитной группы для обеспечения необходимой региоселективности реакции.

Шкляев Юрий Владимирович (см. биографический скетч в Бутлер сообщ. 2002. №6. 67.)

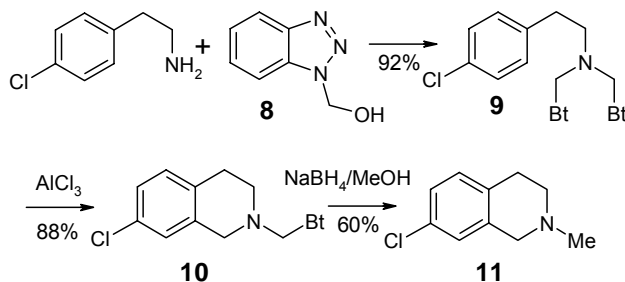
Некоторые публикации за 2001-2002 гг.: [1] Сокол В.И., Давыдов В.В., Меркурьева Н.Ю., Васькина С.А., Рябов М.А., Сергиенко В.С., Шкляев Ю.В. Синтез, строение и свойства комплексов 3-фенил-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-а]изохинолина с хлоридами кобальта (II) и меди(II). *ЖНХ*. 2001. Т.46. №6. С. 845-850. [2] Сокол В.И., Рябов М.А., Меркурьева Н.Ю., Сергиенко В.С., Давыдов В.В., Шкляев Ю.В. Синтез и строение комплекса 1-морфолино-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с хлоридом железа(III). *ЖНХ*. 2001. Т. 46. № 8. С. 1199-1203. [3] Глушков В.А., Шкляев Ю.В. Взаимодействие замещенных 1-гидразоно-3,4-дигидроизохинолинов с карбонильными соединениями. *ЖОХ*. 2002. Т.72. Вып.2. С. 307-310. [4] Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В. Трехкомпонентный синтез производных 3,4-дигидроизохинолина. *Изв. РАН. Сер.хим.* 2002. № 5. [5] Глушков В.А., Карманов В.И., Шкляев Ю.В. Синтез замещенных бис-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолил-1)-метанов. *Изв. РАН. Сер.хим.* 2002. № 5. [6] Глушков В.А., Аушева О.Г., Шкляев Ю.В. Спироциклогексадиеноны. Сообщение 5. Синтез 2-*R*-7a-метил-3-(спироциклогекса-2,5-диен-4-он)-пергидро-1-индолинов. *Изв. РАН. Сер. хим.* 2002. № 4. С. 564-566. [7] Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Сафин В.А., Горбунов А.А., Шкляев Ю.В., Карманов В.И. Противовоспалительная и анальгетическая активность *N*-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-аминокислот. *ХФЖ*. 2002. Т.36. №2. С.19-23. [8] Глушков В.А., Аушева О.Г., Шулов С.Н., Шкляев Ю.В. Спироциклогексадиеноны. Сообщение 5. Трехкомпонентный синтез 1-*R*-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-1,6,9-триен-8-онов. *Изв. РАН. Сер.хим.* 2002. №5. [9] Глушков В.А., Шулов С.Н., Майорова О.А., Постановова Г.А., Фешина Е.В., Шкляев Ю.В. Синтез 6,7-5,8-диметокси-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов тандемной реакцией алкилирования-циклизации. *ХТС*. 2001. №4. С.492-500. [10] Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Аушева О.Г., Нифонтов Ю.В. Новые данные по синтезу 3,4-дигидроизохинолинов. В кн.: Енамины в органическом синтезе. Сб.научн.тр. Изд-во УрО РАН. Екатеринбург. 2001. С.120-131. [11] Глушков В.А., Карманов В.И., Фешина Е.В., Постановова Г.А., Шкляев Ю.В. Синтез монооксимов (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолил-1)арилкетон- и дикетонов. *ХТС*. 2001. №1. С.108-113. [12] Сокол В.И., Рябов М.А., Меркурьева Н.Ю., Сергиенко В.С., Шкляев Ю.В., Давыдов В.В. Синтез, рентгеноструктурное и спектроскопическое исследование 1-морфолино-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина и его комплексов с хлоридами кобальта (II) и меди (II). *Ж. Неорг. Хим.* 2001. Т.46. №2. С.282-289.



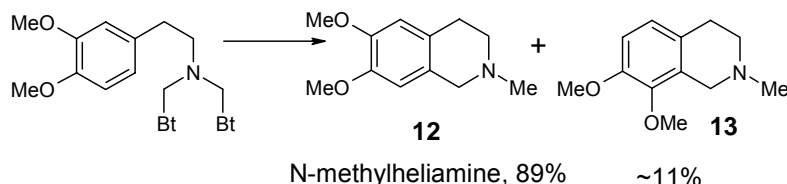


Соединения **7** испытывались как лиганды для дофаминовых рецепторов.

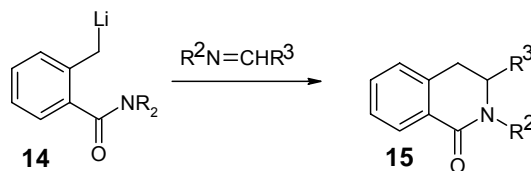
Пеерсада и др. [6] использовали разработанный А.Р. Катрицким метод синтеза *N*-метил-ТИК (**11**), содержащих атомы хлора в ароматическом ядре, и основанный на использовании оксиметилбензотриазола (**8**). Легко образующееся бис-триазолопроизводное **9** под действием AlCl_3 дает изохинолин **10**, который действием боргидрида натрия переводят в целевой продукт **11**.



Метод был успешно применен для получения природного алкалоида *N*-метилгелиамина (**12**). Следует отметить, что, наряду с целевым продуктом, образуется также *N*-метил-7,8-диметокси-ТИК (**13**) в соотношении 8:1.

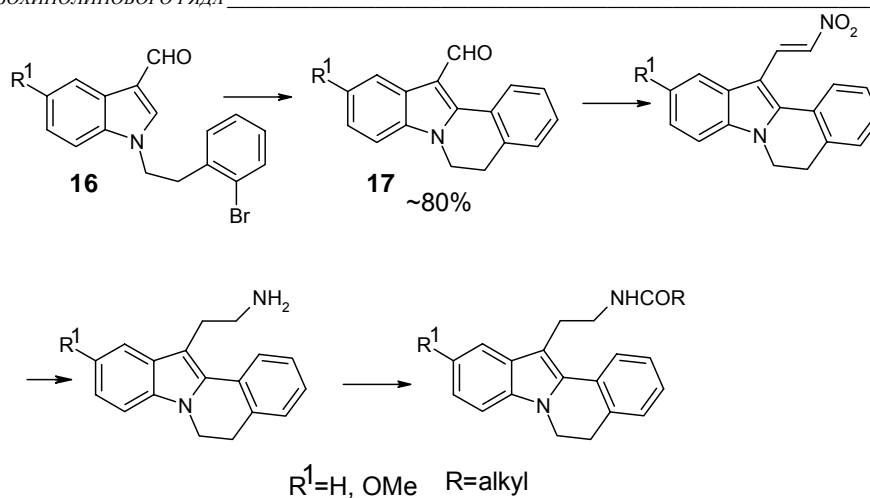


Ряд синтезов изохинолинов осуществлен присоединением иминов к литийорганическим соединениям. Так, Дэвис [7] описал синтез замещенных дигидроизокарбостиролов **15** присоединением иминов к литированному диалкиламиду *ortho*-толилбензойной кислоты **14**.



Полициклические изохинолины, такие как дибензпирроколины, берберины и бензо[с]фенантридины получают, как правило, циклизацией открытоцепного предшественника к циклической части молекулы, уже содержащей гетероцикл. Так, типичный пример получения дибензпирроколиновой системы **17** приведен в [8]. В данном случае авторы использовали катализируемое комплексом $\text{Pd}(0)[\text{PPh}_3]_4$ внутримолекулярное арилирование индола **16** для синтеза соединений, являющихся агонистами и антагонистами мелатониновых рецепторов.

Шкляев Юрий Владимирович. Некоторые публикации за 2001-2002 гг (продолжение): [13] Сокол В.И., Давыдов В.В., Сергиенко В.С., Меркурьева Н.Ю., Рябов М.А., Шкляев Ю.В., Корчевой С.М. Синтез, кристаллическая структура и спектры трихлорокобальтата 3,3,6,7-тетраметил-1-*N*-(1-фенил-2,3-диметил-5-оксо-3-пирозолин-4-ил)имино-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. *ЖНХ*. **2001**. Т.46. №2. С.275-281. [14] Сокол В.И., Рябов М.А., Меркурьева Н.Ю., Сергиенко В.С., Давыдов В.В., Шкляев Ю.В. Синтез и строение комплекса 1-морфолино-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с нитратом меди (II). *ЖНХ*. **2000**. Т.45. №12. С.1985-1991. [15] Сокол В.И., Давыдов В.В., Меркурьева Н.Ю., Сергиенко В.С., Рябов М.А., Шкляев Ю.В., Егорова О.А. Кристаллическая структура и спектры азина 3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизокарбостирола. *Координационная химия*. **2001**. Т.27. №3. С.234-240. [16] Сокол В.И., Давыдов В.В., Елехина Н.А., Шкляев Ю.В., Сергиенко В.С. Взаимодействие хлорида кобальта (II) с 1-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(хинолин-2-ил)метаном (L^1). Кристаллическая структура продукта взаимодействия $[\text{CoCl}_2(\text{L}^1=\text{L}^1)] \cdot \text{H}_2\text{O}$. *ЖНХ*. **2001**. Т.46. №1. С.77-84. [17] Сокол В.И., Сергиенко В.С., Глушков В.А., Шкляев Ю.В., Давыдов В.В. Кристаллическая структура 2,5-циклогексадиен-4-он-спиро-3'-(2'-метилтио-5',5'-диметил-1'-пирролина). *Кристаллография*. **2001**. Т. 46. №2. С.250-253. [18] Сокол В.И., Давыдов В.В., Рябов М.А., Меркурьева Н.Ю., Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Сергиенко В.С. Кристаллическая структура, ИК и электронные спектры полуэстера 3-*o*-толил-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолина. *Кристаллография*. **2001**. Т.46. №1. С.67-71. [19] Глушков В.А., Шкляев Ю.В. Синтез 1(2*H*)-изохинолинов (обзор). *ХТС*. **2001**. №6. С.723-747. [20] Глушков В.А., Аушева О.Г., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Сафин В.А., Шкляев Ю.В. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность эфиров и гидразидов *N*-[2-(*n*-гидроксибензил)-1,1-диалкилэтил]малонамной кислоты. *ХФЖ*. **2001**. Т.35. № 7. С.12-16. [21] Глушков В.А., Аушева О.Г., Шуров С.Н., Шкляев Ю.В. Спироциклогексадиеноны. Сообщение 4. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**. №9. С.1571-1579. [22] Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Нифонтов Ю.В., Аушева О.Г. Синтез и химические свойства 1-функционально замещенных производных 3,4-дигидроизохинолина. В кн.: Азотистые гетероциклы и алкалоиды. *М.-Иридий-Пресс*. **2001**. Т.1. С.593-597. [23] Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В., Глушков В.А. Разработка синтеза замещенных 1-метилтио-3,4-дигидроизохинолинов – реагентов для утилизации тринитротолуола. В кн.: Научно-технический потенциал Западного Урала в области конверсии военно-промышленного комплекса. *Пермь*. **2001**. С. 386-389.



Гораздо чаще встречается образование дибензопирроколиновой системы путем внутримолекулярного замыкания индольного кольца в производных *ortho*-галоген-бензилизохинолина. Орита и др. [9, 10] опубликовали ряд статей, посвященных использованию 1-(*o*-бром)-бензил-3,4-дигидроизохинолинов **18** для получения алкалоидов берберинового и дибензопирроколинового рядов. Так, окисление соединения **18** до кетона **19**, его алкилирование в **20** и последующее восстановление NaBH_4 приводят к получению TIQ **21**.

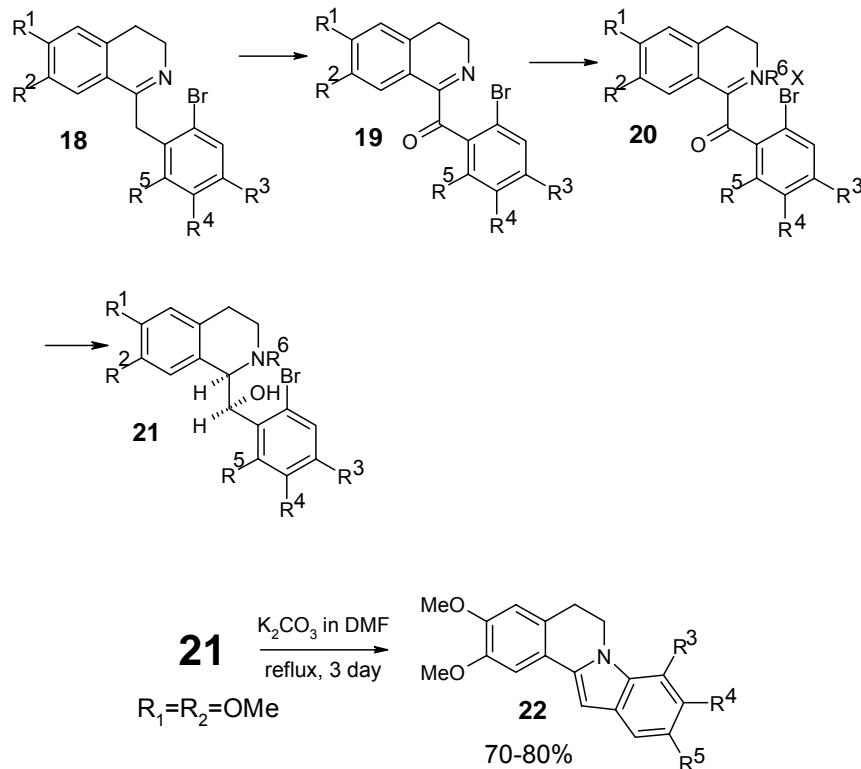
Дибензопирроколиновая система **22**, характерная для алкалоидов криптоаустолина и криптоволина из кустарника *Cryptocaria bowiei*, легко образуется при нагревании соединения **21** с поташом в диметилформамиде

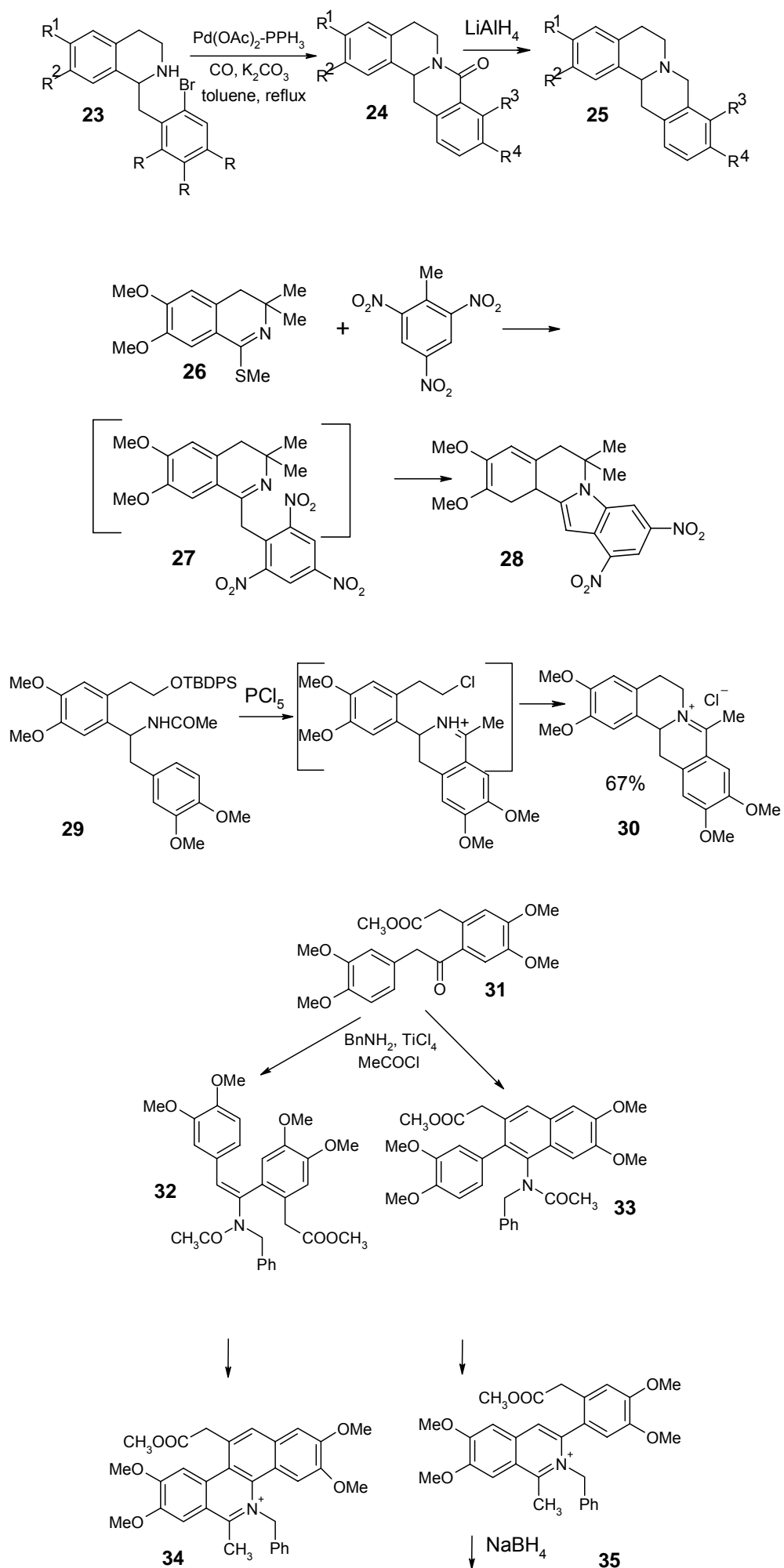
Переход к бербериновым системам **24** и **25** становится доступным путем катализируемой ацетатом палладия реакцией TIQ **23**, легко получаемому восстановлением бензилизохинолина **18**, с окисью углерода.

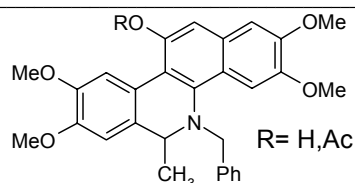
Недавно было обнаружено, что система дибензопирроколина **28** может быть получена внутримолекулярным нуклеофильным замещением нитрогруппы в производных **27**, образующихся *in situ* при нагревании тиолактимного эфира **26** с 2,4,6-тринитротолуолом [11].

Внутримолекулярное алкилирование изохинолинового атома азота лежит в основе метода получения бербериновых алкалоидов **30**, разработанного Сотомайором и Домингесом [12].

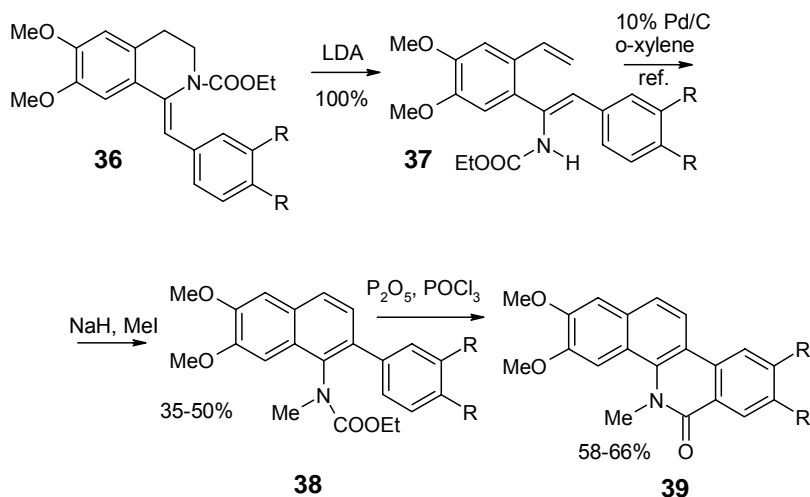
Как нетрудно заметить, реакция Бишлера-Напиральского в данном случае совмещена с изменением функции в алкильном фрагменте, что позволяет осуществить “one pot” циклизацию. В качестве исходного для получения соединения **29** использован продукт ацилирования эфира гомовератровой кислоты хлорангидридом этой же кислоты **31**. другое направление модификации продукта **31** позволяет синтезировать бензо[с]фенантридины **34**, **35** через соответствующие производные **32** и **33**.



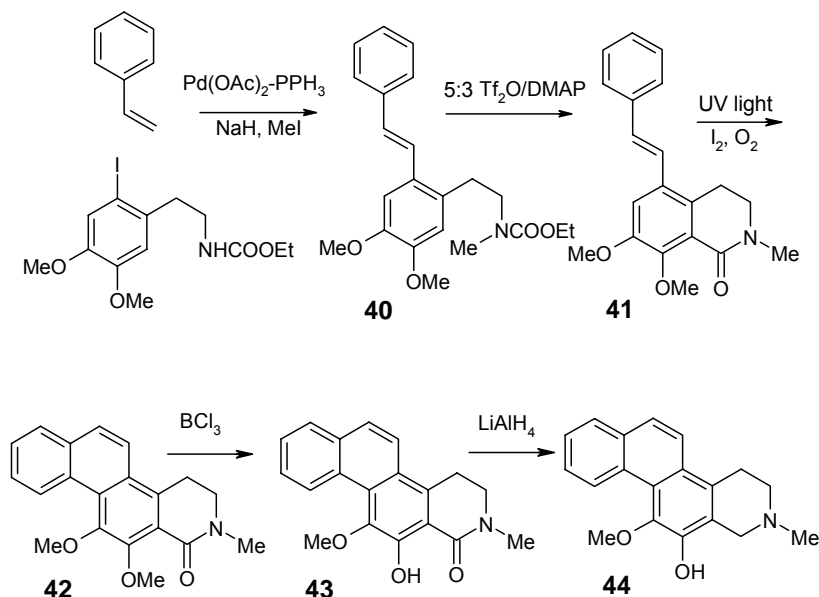




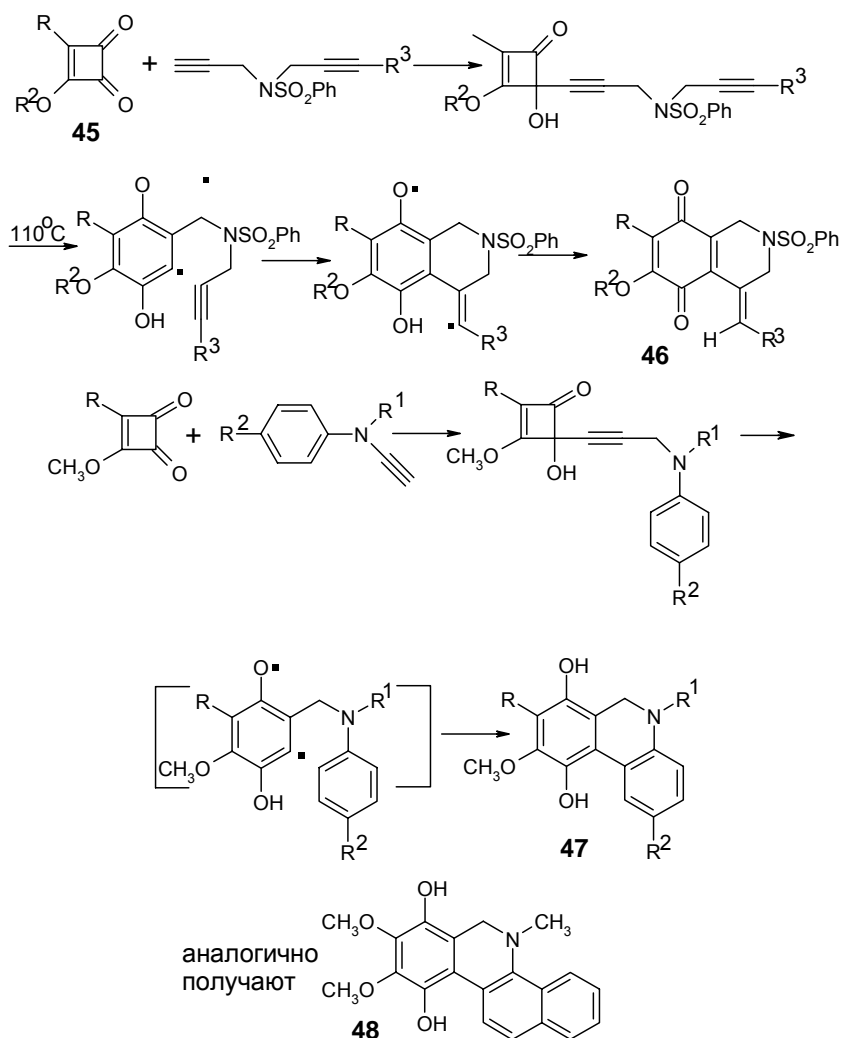
Другой подход к синтезу бензо[с]фенантридинов **39** показан Эстевесом [13]. Обработка изохинолина **36** диизопропиламидом лития приводит к раскрытию связи N-C3 и образованию карбомилированного продукта (**37**), нагревание которого в *орто*-ксилоле с 10% Pd/C дает нафталин **38**, который по стандартной реакции Бишлера-Напиральского переводят в целевой продукт **39**



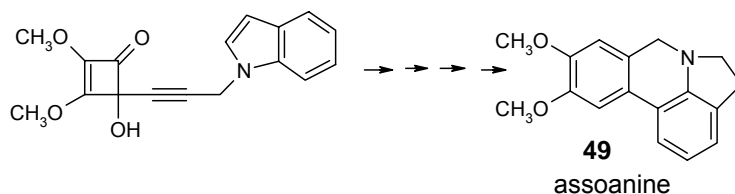
По-существу, обе группы исследователей использовали один и тот же интермедиат, полученный из разных исходных. Эстевесом опубликован также первый полный синтез аноретина **44** – алкалоида, обладающего цитотоксическим действием [14]. Следует обратить внимание на циклизующий агент на стадии получения дигидроизокарбостирила **41** – комбинация трифторуксусного ангидрида с 4-диметиламинопиридином оказалась единственно пригодной для циклизации стильбена **40**, хотя в предыдущем примере к удовлетворительным результатам привела стандартная комбинация P_2O_5 - $POCl_3$. Последующая фотохимическая циклизация в нафто[*f*]дигидроизокарбостирил **42**, деметилирование под действием BCl_3 в монофенольное производное **43** и восстановление приводят к получению аноретина **44**.



Ряд производных изохинолина, в том числе *para*-диметокси- и *para*-хиноидные **46**, фенантридин **47** и бензо[с]фенантридин **48** были получены термическим раскрытием 4-алкинильных производных циклобутенонов **45** [15].



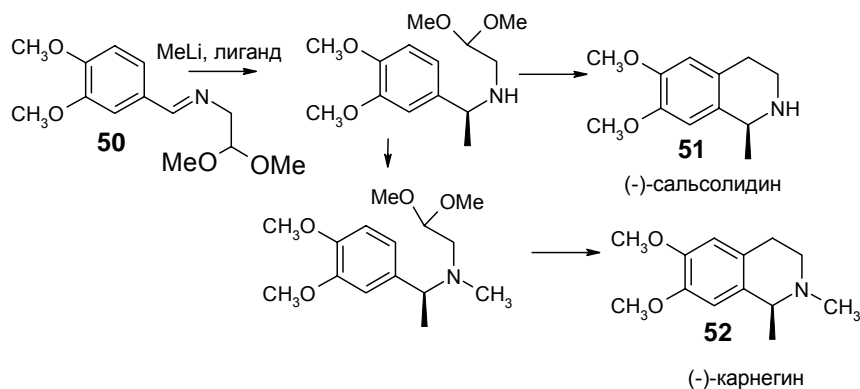
Метод был успешно применен для синтеза алкалоида ассоанина **49**, выделенного из *Crinum species* (Amaryllidaceae).



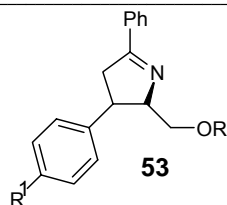
2. Синтез оптически активных алкалоидов.

Переходя к получению оптически активных производных изохинолина следует заметить, что одним из основных методов является замыкание связи C4-C4 α , причем пути стереоселективного синтеза весьма разнообразны.

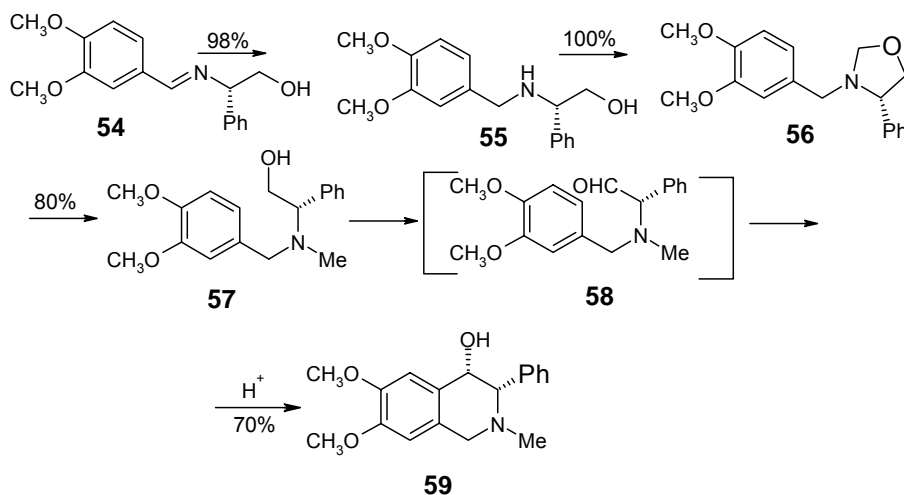
Розвадовская [16] использовала уже упоминавшееся присоединение метиллития к имину **50**, типичному для реакции Померанца-Фрича в присутствии хиральных оксазолинов **53**, что позволило получить (-)-сальсолидин **51** с выходом 57% (46% *ee*) и (-)-карнегин **52** с выходом 79% (36% *ee*).



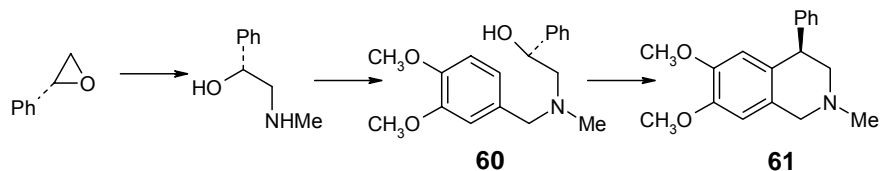
В качестве хирального лиганда применяют оксазолины **53** общей формулы



Испанскими авторами [17] для синтеза (3*S*,4*S*)-6,7-диметокси-4-гидрокси-3-фенил-ТИК **59** использовано образование оптически активного имина **54** конденсацией вератрового альдегида с (*S*)-фенилглицином. Как и в предыдущем случае, имин **54** имеет *E*-конфигурацию. Восстановление NaBH_4 приводит к образованию **55**, обработка которого HCHO дает оксазолидин **56**, раскрытие кольца которого до **57**, окисление в альдегид **58** и обработка кислотой приводят к целевому продукту **59**.



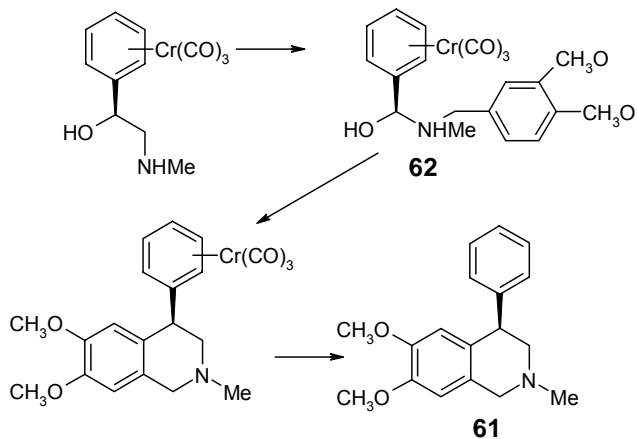
Интересное исследование провели авторы [18]. Они исследовали замыкание связи C4-C4 α (-)-(*R*)-*N*-3,4-диметоксибензилхалостогина **60**, аналогичного (*R,S*)-производного и халостогина, связанного в комплекс с $\text{Cr}(\text{CO})_3$ по фенильному кольцу **62**. Как удалось установить, образование 4-фенил-*N*-метил-ТИК **61** протекает во всех случаях, однако при использовании чистого соединения **60** образуется оптически активный ТИК **61** с *ee* 14% при 20°C и *ee* 54% при -20°C.

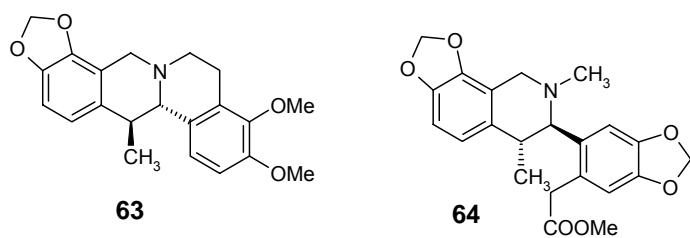


В то же время циклизация η -комплексного соединения **62** приводит к *ee* >96%.

Реакция Хека, впервые примененная для энантиоселективного синтеза ТИК [19], оказалась весьма продуктивной. Авторы разрабатывали общий подход к синтезу протоберберинового алкалоида *thalictroline* **63** и метилового эфира коридалина **64**.

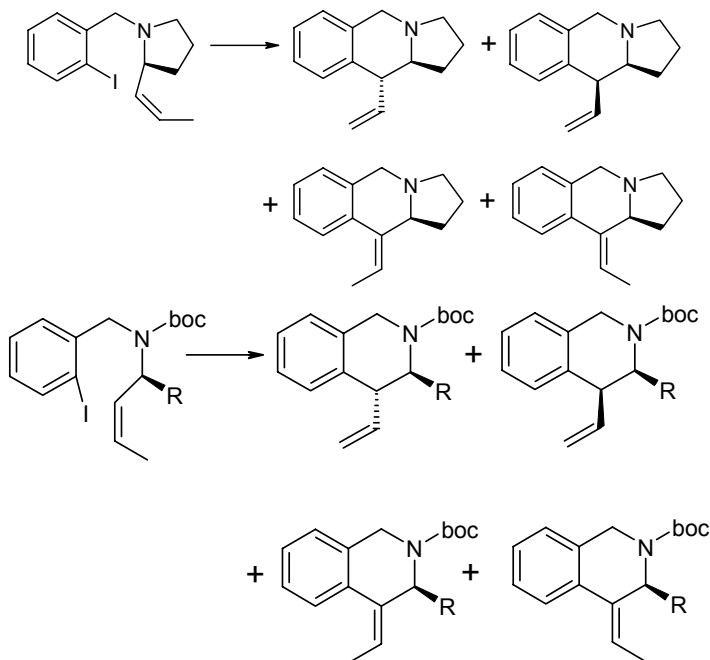
Как удалось показать, диастереоселективность реакции Хека весьма высока (от 4:1 до 83:1), а в большинстве случаев наблюдается и высокая региоселективность (от 1:1 до 31:1).



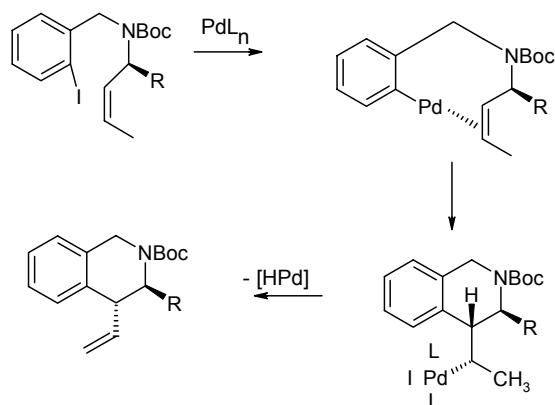


thalictrifoline

corydalin methyl ester



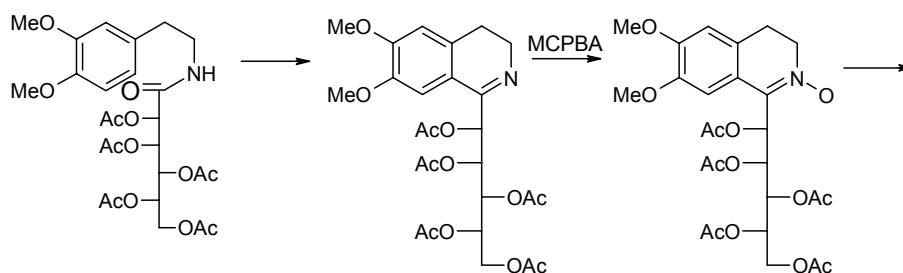
Для объяснения наблюдаемой диастереоселективности авторы предлагают следующий возможный механизм реакции:

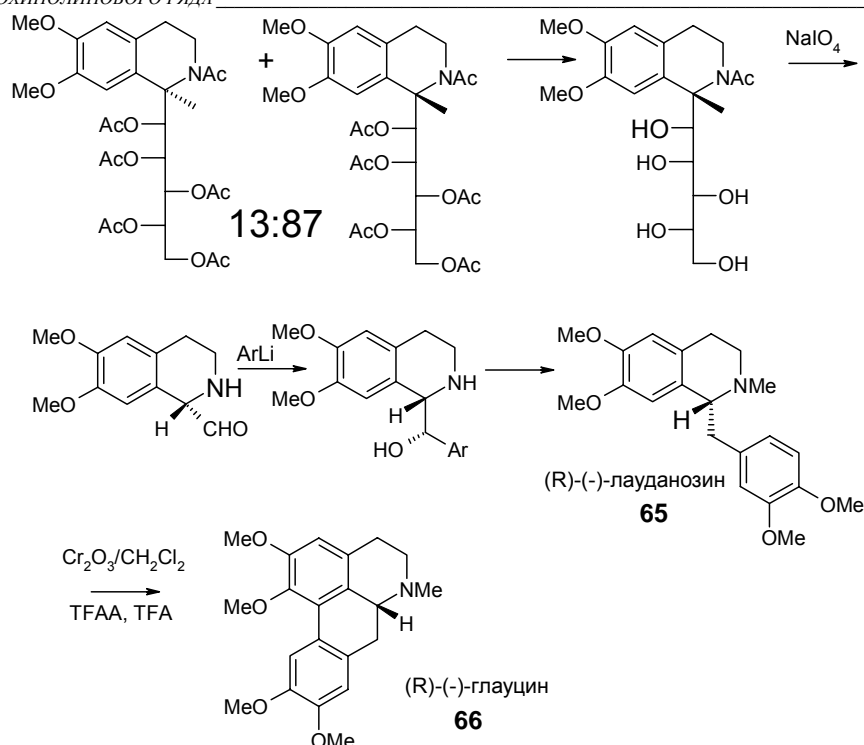


Понятно, что стереохимическая чистота конечного продукта будет определяться конфигурацией заместителя *R* и, видимо, его объемом.

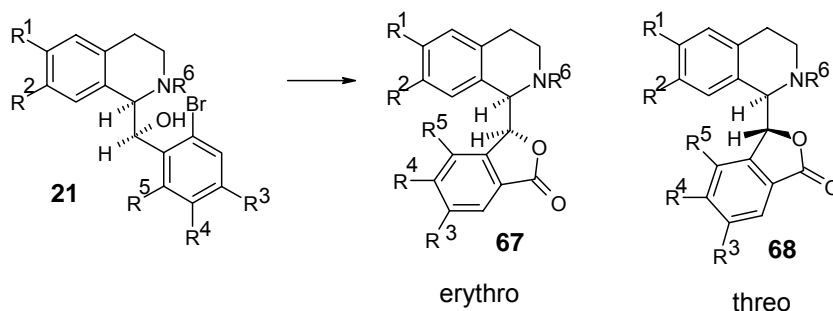
Замыкание связи C1-C8a характерно для реакций Бишлера-Напиральского и Пикте-Шпенглера.

Реакция Бишлера-Напиральского была использована на одной из стадий интересного синтеза (*R*)-(-)-лауданозина **65**, переведенного затем в (*R*)-(-)-глаудин **66** [20].

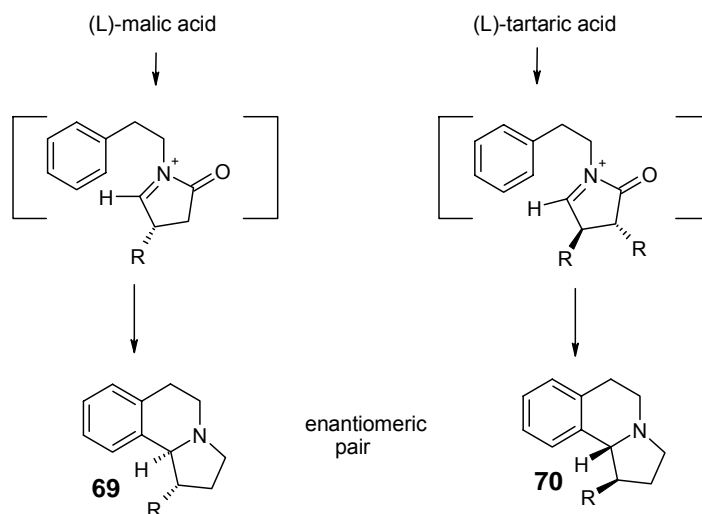




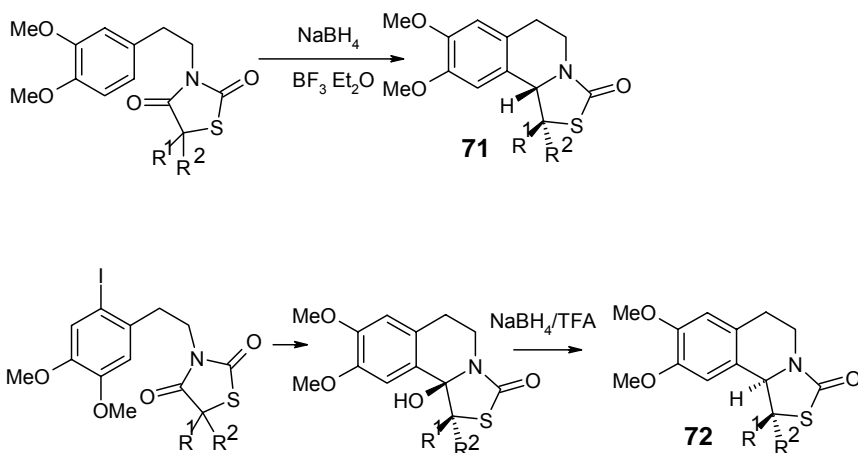
Ряд 1-(*o*-бром)-бензил-3,4-дигидроизохинолинов **18** был получен реакцией Бишлера-Напиральского по традиционному пути [9]. Полученный из них TIQ **21** открывает путь к синтезу алкалоидов **67**, **68** фталидного ряда. Получение производных **24**, **25** берберинового и **22** дибензопирроколинового рядов приведено выше (с. 4).



Одним из популярных методов стереоселективного синтеза изохинолиновых алкалоидов является реакция Пархама. Обзоры по циклизации Пархама см. [21, 22]. Так, авторы [23] использовали хиральные амиды, полученные из фенэтиламов и (*L*)-яблочной и (*L*)-винной кислоты. В результате образуются бензопирроколины **69**, **70** с хорошим выходом и высокой оптической чистотой.

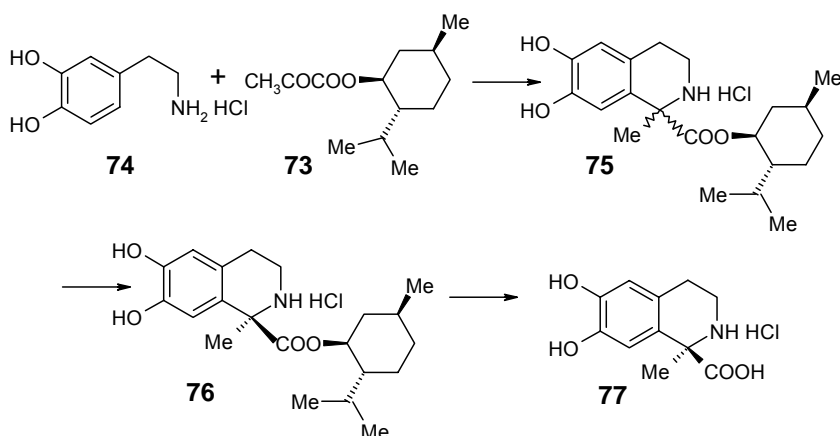


Методологический подход к циклообразованию типа циклизации Пархама был изучен Сотомайором и сотр.[24].

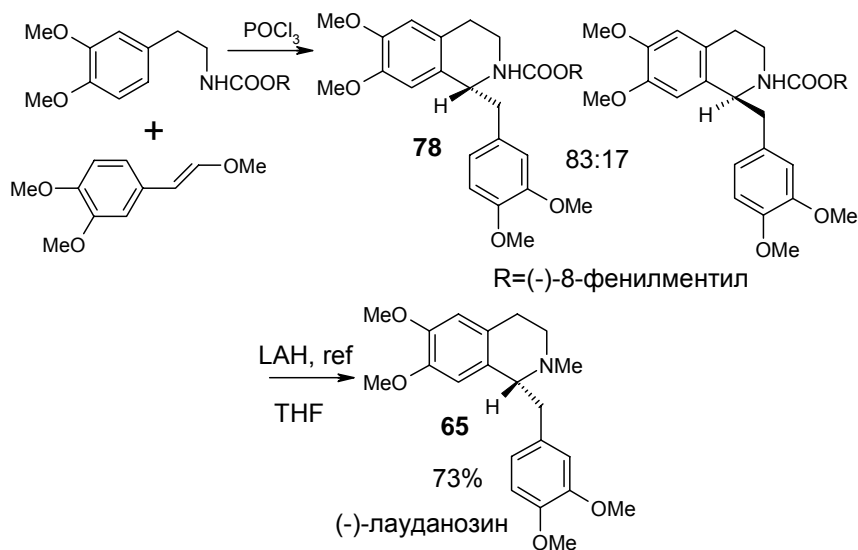


Хотя выходы продуктов **71**, **72** изменяются от 14 до 71%, диастереомерная чистота их более 95 %.

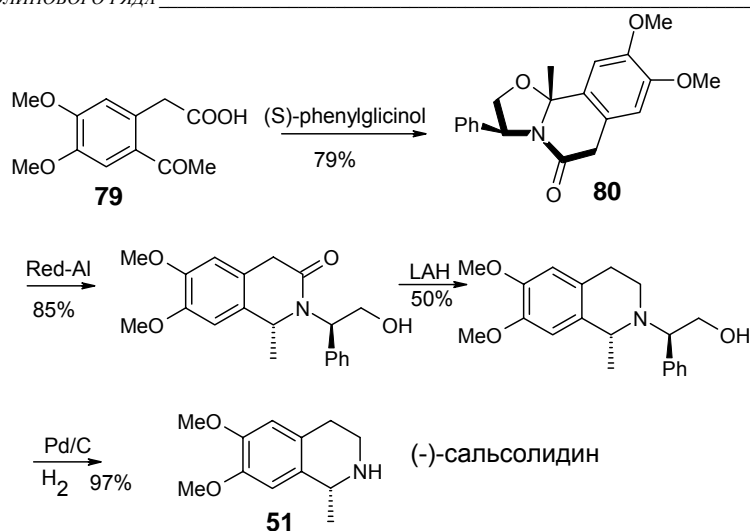
Своеобразный энантиоселективный синтез сальсолинол-1-карбоновой кислоты **77** описан в [25]. (+)-(1*S*,3*S*,4*R*)-Ментилловый эфир пировиноградной кислоты **73** при реакции с дофамином **74** с выходом 85% дает диастереомерную смесь продуктов **75** в соотношении 56:44. Смесь удастся разделить с выделением одного изомера **76** (*de* >99%) путем двух- или трехкратной кристаллизации (ИПС-МeOH-бзл). Гидролиз АсОН-конц.НCl (1:1) приводит к получению (-)-(*R*)-сальсолинол-1-карбоновой кислоты **77**.



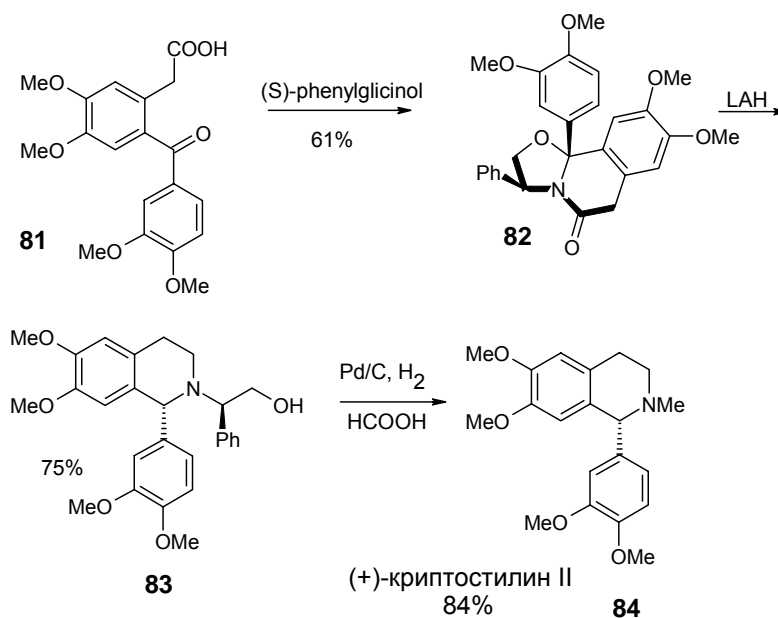
В работе [26] показан пример асимметрического синтеза Пикте-Шпенглера – получение (-)-лауданозина **65**. Как обычно, авторы используют стерически затрудненный (-)-8-фенилментилкарбамат для создания необходимой стереохимии продукта **78**, восстановление которого приводит к получению **65**.



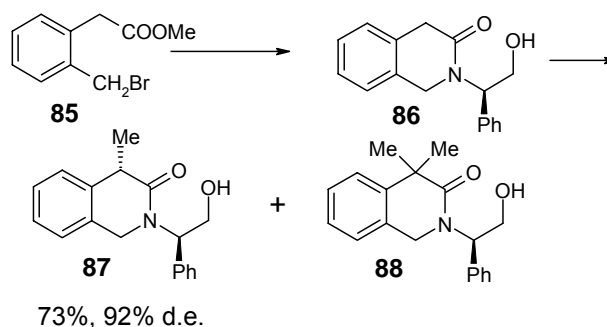
Интересный синтез алкалоида (-)-сальсолидина **51** предложил Мейерс [27]. Он основан на реакции доступной 2-ацетилгомовератровой кислоты **79** с (*S*)-фенилглицинолом и созданием таким путем необходимой конфигурации в образующемся бициклическом гетероцикле **80**. Последующее расщепление, восстановление и снятие защиты приводит к (-)-сальсолидину **51** как единственному продукту.



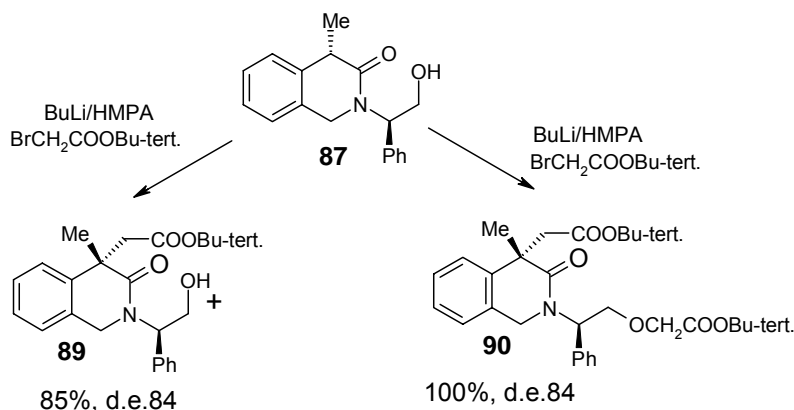
Предложенная схема оказалась удобной и для получения (+)-криптостилина II **84**, исходя из 2-(3',4'-диметоксибензоил)-гомовератровой кислоты **81**. Хотя образование бициклического продукта **82** идет со значительно более низким выходом, чем для **80**, а его превращение в **83** также происходит труднее, общий выход (+)-криптостилина **84** составил 39%.



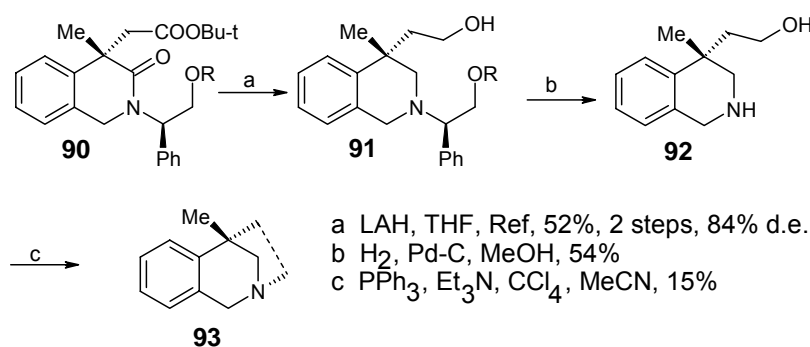
При разработке подхода к синтезу крининовых алкалоидов авторам [28] удалось получить оптически активный 4-метил-3-кето-*N*-(-)-глицинол-ТИК путем взаимодействия метилового эфира *орто*-бромметилфенилуксусной кислоты **85** (S)-фенилглицинолом с последующим металлизированием 3-кето-ТИК **86** ДИПА-*Li* и алкилированием иодистым метилом с получением целевого монометилированного продукта **87** наряду с небольшим количеством диалкилированного **88**.



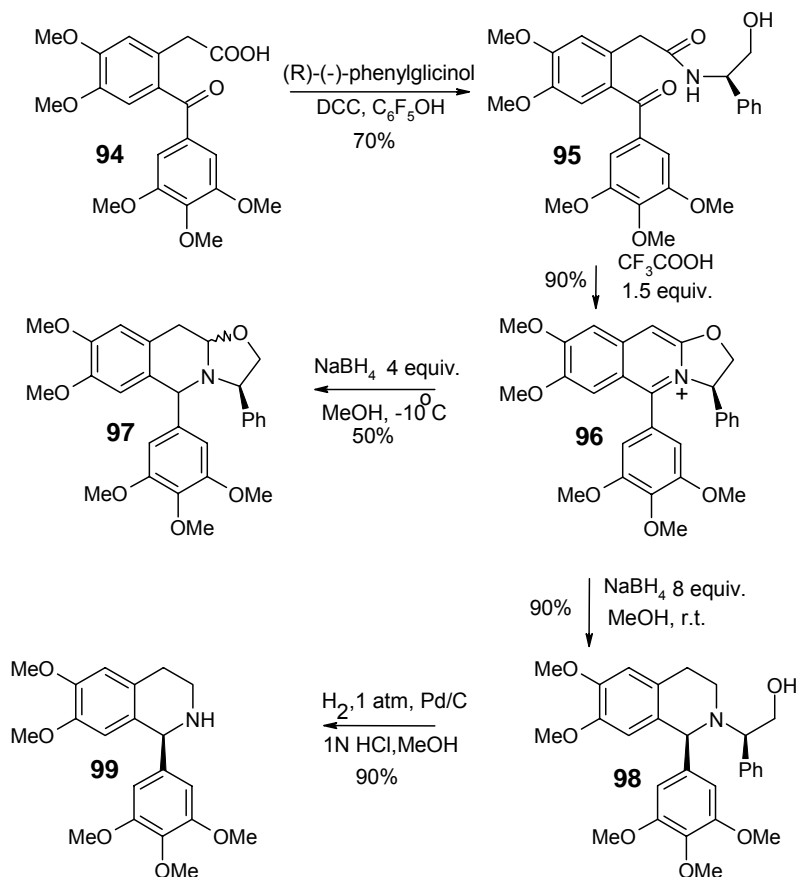
Алкилирование 4-метилпроизводного **87** бромуксусным эфиром (*n*-BuLi/HMPA) приводит к получению двух продуктов **89** и **90**.



Дальнейший переход к крининовым алкалоидам **93** заключается в восстановлении 3-кетогруппы и сложноэфирной группы до *N*-замещенного спирта **91**, снятии защиты с образованием **92** и внутримолекулярным алкилированием с получением **93**.

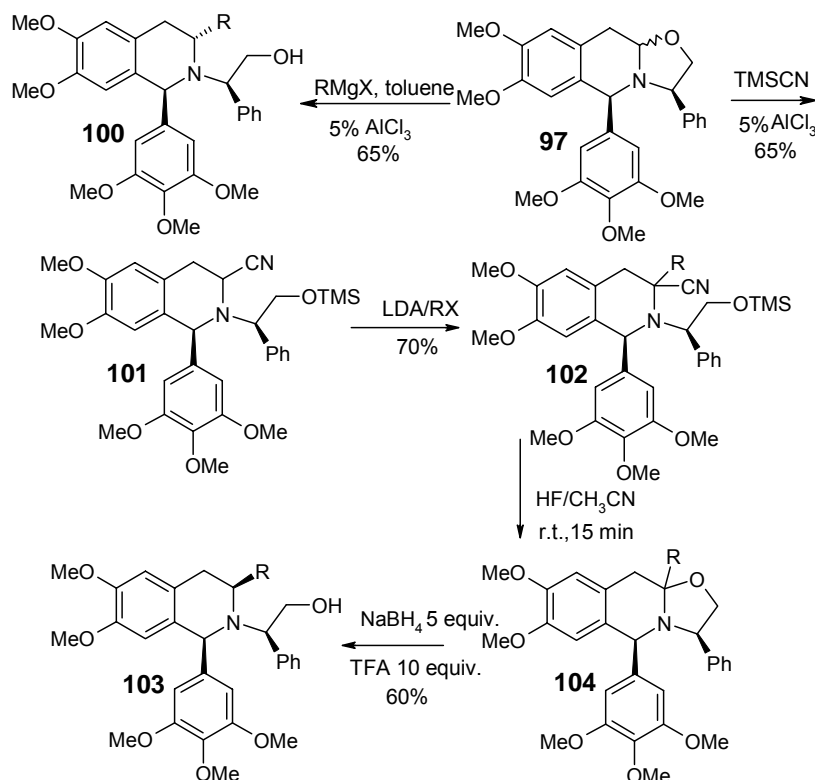


Метод, предложенный Мейерсом [27] и основанный на замыкании связи C1-N, использован [29] для полного стереоселективного синтеза 1,3-дизамещенных ТИО, в частности, (-)-норкриптостилина **99**. Реакция кетокислоты **94** с (*R*)-(-)-фенилглицинолом приводит к амиду **95**, который под действием трифторуксусной кислоты дает кватернизованный трициклический оксазолин **96**. Последний под действием 4 экв боргидрида натрия при -10°C переходит в оксазолин **97**, а при использовании 8 экв NaBH_4 при комнатной температуре дает изохинолин **98**. Снятие бензильной защиты приводит к получению норкриптостилина **99**.



Продукт **97** можно использовать для введения заместителя в 3-е положение кольца. Авторы предлагают следующую последовательность реакций. Для введения заместителей R, которые могут давать реактивы Гриньяра, предлагается прямая

обработка оксазолина **97** соответствующим RMgX с получением соединений **100**, а в случае чувствительных к реактивам Гриньяра заместителей – получение 3-цианопроизводного **101**, его металлирование ДИПА- Li и обработка RX , что приводит к получению 3,3-дизамещенных изохинолинов **102**. Последующая обработка HF в ацетонитриле вновь дает замещенный оксазолин **103**, обработка которого 5 экв боргидрида натрия и 10 экв трифторуксусного ангидрида приводит к получению изохинолина **104**. При обработке, как это указано для соединения **98**, защитная (и стереорегулирующая) группа удаляется с образованием свободных изохинолинов с заданной стереохимией заместителей. Обращает на себя внимание полное обращение стереоселективности в зависимости от выбранной схемы введения заместителя R .



Работа выполнена в рамках целевой программы РАН «Синтез азотсодержащих соединений с заданными биологическими и физико-химическими свойствами».

Литература

- [1] Орехов А.П. Химия алкалоидов. М. 1954. 859 с.
- [2] Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. Новосибирск. 2000. 664 с.
- [3] K.W. Bentley. *Nat. Prod. Rep.* **2001**. 18. 148.
- [4] B.O.T. Kammermeier, U. Lerch, Chr. Sommer, *Synthesis*. **1992**. 11. 1157.
- [5] F. Claudi, A. Di Stefano, F. Napolitano, G.M. Cingolani, G. Giorgioni, J.A. Fontenla, G.Y. Montenegro, M.E. Rivas, E. Rosa, B. Michelotto, G. Orlando, L. Brunetti. *J. Med. Chem.* **2000**. 43. 599.
- [6] C. Locher, N. Peerzada. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1999**. P.179.
- [7] F.A. Davis, Y.W. Andemichael. *Tetrahedron Letters*. **1998**. 39. 3099.
- [8] R. Faust, P.J. Garrat, R. Jones, L.-K. Yeh, A. Tsotinis, M. Panoussopoulou, T. Calogeropoulou, M.-T. The, D. Sugden, *J. Med. Chem.* **2000**. 43. 1050.
- [9] K. Orito, M. Miyazawa, R. Kanbayashi, M. Tokuda, H. Suginome. *J. Org. Chem.* **1999**. 64. 6583.
- [10] K. Orito, R. Harada, S. Uchiito, M. Tokuda. *Organic Letters*. **2000**. 13. 1799.
- [11] Гулевская В.Г., Кувшинов А.М., Шевелев С.А., Шкляев Ю.В. В кн.: Науч.-техн. потенциал Зап. Урала в обл. конверсии ВПК. *Междун. семинар. Тез. докл.-Пермь*. **2001**. С.38.
- [12] N. Sotomayor, E. Dominguez, E. Lete. *J. Organ. Chem.* **1996**. 61. 4062.
- [13] M. Treus, J.C. Estevez, L. Castedo, R.J. Estevez. *Tetrahedron Letters*. **2000**. 0. 1-3.
- [14] M.C. Pampin, J.C. Estevez, L. Castedo, R.J. Estevez. *Tetrahedron Letters*. **2001**. 4.
- [15] Y. Xiong, H.W. Moore. *J. Organ. Chem.* **1996**. 61. 9168.
- [16] A. Gluszyńska, M.D. Rozwadowska. *Tetrahedron Asymmetry*. **2000**. 11. 2359.
- [17] L. Carrillo, D. Baida, E. Dominguez, F. Ortega, I. Tellitu. *Tetrahedron Asymmetry*. **1998**. 9. 151.
- [18] S.J. Coote, S.G. Davies, D. Middlemiss, A. Naylor. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1989**. 2223.
- [19] L.F. Tietze, O. Burkhardt. *Synthesis*. **1994**. 12. 1331.
- [20] Z. Czarnocki, J.B. Mieczkowski, M. Ziolkowski. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**. 9. 2711.
- [21] W.E. Parham, C.K. Bradsher. *Acc. Chem. Res.* **1982**. 15. 300.
- [22] M. Gray, M. Tinkl, V. Snieckus. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; E.W. Abel, F.G.A. Stone, G. Wilkinson Eds. Pergamon Press, Oxford. **1995**. V.11. P.66.
- [23] S.Y. Lee, D.W. Kang, S.J. Lee, H. Park. *J. Organ. Chem.* **1995**. 60. 7149.
- [24] I. Osante, I. Collado, E. Lete, N. Sotomayor. *Synlett*. **2000**. 1. 101.
- [25] M. Kawai, Y. Deng, I. Kimura, H. Yamamura, Sh. Araki, M. Naoi. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1997**. 9. 1487.
- [26] D.L. Comins, M.M. Badawi. *Tetrahedron Letters*. **1991**. 26. 2995.
- [27] M.J. Munchhof, A.I. Meyers. *J. Org. Chem.* **1995**. 60. 7086.
- [28] F. Roussi, J.-Ch. Quirion, A. Tomas, H.-P. Husson. *Tetrahedron*. **1998**. 54. 10363.
- [29] G. Gosmann, D. Guillaume, H.-Ph. Husson. *Tetrahedron Letters*. **1996**. 25. 4369.